Lane Medical Library

Einige neue

Toxicologische Versuche

über die

Wirkungen des Wismuths.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde der medicinischen Facultät der Hochschule zu Bern

vorgelegt

von

Emil Mory, med. pract.

aus Bern.

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. Luchsinger von der Facultät zum Drucke genehmigt.

Bern, den 10. Juli 1883.

Der Dekan:

Prof. Dr. Lichtheim.

Bern.

Buchdruckerei B. F. Haller.

1883.

Einige neue

Toxicologische Versuche

über die

Wirkungen des Wismuths.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde der medicinischen Facultät der Hochschule zu Bern

vorgelegt

von

Emil Mory, med. pract.

aus Bern.

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr Luchsinger von der Facultät zum Drucke genehmigt.

Bern, den 10. Juli 1883.

Der Dekan:

Prof. Dr. Lichtheim.

Bern.

Buchdruckerei B. F. Haller.

1883.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0180

Das Studium vieler Metallsalze ist eigentlich erst in den letzten Jahren in eine rationelle Bahn gelenkt worden. Die meisten Salze der untersuchten Metalle geben eben mit Blutserum und also auch mit den Eiweisskörpern der Gewebe Niederschläge. Damit ist durch subcutane Injection dieser Salze eine raschere Vergiftung gänzlich unmöglich und wären auch directe Injectionen in die Blutbahn äusserst fehlerhaft.

Die Herstellung in Wasser löslicher und Serum nicht coagulirender Verbindungen ist demnach als ein grosser Fortschritt der experimentellen Pharmakologie zu begrüssen. Die erste Anregung hierzu verdanken wir zweifellos dem Strassburger pharmakologischen Institut und hat *Harnack*[1]) zuerst für Kupfer und Zink die entsprechenden Verbindungen hergestellt, worauf dann bald in demselben Institut für eine Reihe anderer Metalle pharmakologisch correcte Formen aufgefunden wurden. Es wurden dort die Wirkungen vieler Metallsalze studirt, Kupfer und Zink[1]), Blei[2]), Platin[3]), Antimon[4]), Quecksilber[5]), Zinn[6]), Nickel und Cobalt[7]) wurden dem Versuche unterzogen.

---

[1]) *Harnack.* Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band III, 1876, pag. 44.

[2]) *Harnack.* Idem. Band IX, 1878, pag. 152.

[3]) *Kebler.* Idem. Band IX, 1878, pag. 137.

[4]) *Isaac Soloweitschyk.* Idem. Band XII, 1880, pag. 438.

[5]) *v. Mering.* Idem. Band XIII, 1881, pag. 86.

[6]) *White.* Idem. Band XIII, 1881, pag. 53.

[7]) *Stuart.* Journal of Anat. and Physiol. 1882.

Ein bisher überhaupt noch wenig untersuchtes Metall ist das Wismuth. Es existiren nur einige wenige ältere Versuche und sind diese alle noch mit den so ungünstigen, weil Eiweiss coagulirenden Verbindungen des neutralen, ja selbst sauren, salpetersauren Wismuthes angestellt[1]).

Schon ein solcher Stand der Frage allein musste zu einer neuen Bearbeitung des Gegenstandes, vor Allem zur Auffindung einer zweckmässigen Wismuthverbindung auffordern; dann aber erfährt ja das Wismuth schon seit langer Zeit eine reichliche Anwendung in der practischen Medicin. So bilden antiseptische Wirkungen die Indication für dessen Anwendung bei Catarrhen von Magen und Darm und hat erst vor Kurzem gerade hier in Bern Herr Prof. Kocher auf seiner chirurgischen Klinik dasselbe auch als kräftiges Antisepticum bei den verschiedensten operativen Fällen verwendet.

Wenn aber das Wismuth in der fast unlöslichen Form des Magisterium Bismuthi schon solche intensive Wirkungen auf niedere Organismen zu entfalten im Stande ist, so wird es sicherlich auch für höhere Thiere ein kräftiges Gift sein müssen, wenn man nur im Stande ist, dasselbe in einer Form zu geben, in der es wirklich in den Organismus eindringen und durch die Circulation zu den einzelnen Geweben und Zellen des Thieres hingelangen kann. Solche Ueberlegungen veranlassten Herrn Prof. *Luchsinger* nach einer wirklich so günstigen Form der Wismuthsalze zu suchen und er vermuthete auch eine solche Form in dem schon käuflich zu beziehenden citronensauren Wismuthammonium[2]). Pflanzensaure Metall-

---

[1]) Vgl. *Orfila*, Lehrbuch der Toxicologie. Band II, 1853, pag. 9—14.

[2]) Vergl. den Catalog von *E. Merck* in Darmstadt.

doppelsalze hatten schon bei andern Gelegenheiten — so gleich zu Beginn derartiger Untersuchungen als weinsaures Kupferoxydnatron — die verlangten Bedingungen erfüllt und in der That bekamen wir auch von dem citronensauren Wismuthammonium die gewünschten Erfolge. Es ist in Wasser leicht löslich und gibt mit frischem Blutserum absolut keine Trübung, geschweige denn Gerinnung. Da aber das citronensaure Wismuthammonium immerhin durch seine Ammoniakcomponente Nebenwirkungen äussern könnte, so haben wir dann selber auch noch das citronensaure Natrondoppelsalz dargestellt. Dieses coagulirt Blutserum ebenfalls nicht, dagegen bietet es seiner Unkrystallisirbarkeit und schwereren Löslichkeit in Wasser wegen einige allerdings geringfügige Nachtheile.

Nachdem so für die Versuche geeignete Wismuthverbindungen gewonnen waren, forderte mich Herr Prof. *Luchsinger* auf, mit ihm zusammen einige Versuchsreihen anzustellen. Unsere Versuche bezogen sich auf *Frosch*, *Kaninchen*, *Katze* und *Hund*.

A. Versuche an Fröschen.

I. Versuche mit Wismuthammonium.

Die beobachteten Erscheinungen deuten alle auf eine Lähmung der quergestreiften Muskeln, sowie ihrer Nervenenden hin. Die Thiere werden matt, reagiren auf sensible Reize schlecht und schliesslich gar nicht mehr; es sind dann aber die motorischen Nerven und namentlich die Muskeln noch deutlich reizbar. Sollte man desshalb etwa berechtigt sein, centrale Lähmung anzunehmen? — Gewiss nicht, denn wir finden auch bei andern Muskelgiften, z. B. bei Kali, Kupfer, Zink, genau gleiche Erscheinungen.[1]) Denn

[1]) Man vergleiche darüber die ausführlichere Darstellung in *W. Neumann*, Dissertation, Bern, 1883.

alle diese Erscheinungen können sich entwickeln, wenn der Sitz der Schädigung in den Muskeln selber liegt und es ist auch leicht verständlich, dass ein durch irgend welches Agens beschädigtes Organ bei directer Reizung wohl noch Erregungen gibt, während es bei indirecter völlig versagt.[1])

Sichere Aufschlüsse über den Ort der Giftwirkung können eben nur partielle Vergiftungen geben. Nach der sinnreichen Methode von *Claude Bernard* unterbrechen wir die Circulation eines Beines durch Ligatur und vergiften dann erst das Thier. Ist die Lähmung wirklich central, so werden das vergiftete wie das ligirte Bein sich selbst starken sensiblen Reizen gegenüber vollständig gleich verhalten; ist dagegen die Lähmung peripher und bleibt das Centralnervensystem intact, so wird der sonst absolut regungslos daliegende Frosch bei jeder noch so schwachen sensiblen Reizung mit den unvergiftet gebliebenen Muskeln des ligirten Beines deutlich genug die Erregung seines centralen Nervensystems bekunden.

Wir haben solche Versuche mit partiellen Vergiftungen angestellt und haben stets noch gute Reflexe in dem abgebundenen Beine mit Wismuthammonium vergifteter Frösche beobachtet. Als Beispiel sei kurz ein Versuch mitgetheilt.

Rana esculenta.

Rechter Fuss oberhalb des Fussgelenkes ligirt.[2])
0,15 gr. Wismuthammonium in die linke Wade injicirt.[3])

---

[1]) Vergl. Petri, Dissertation, Bern, 1880 und Sokoloff, Dissertation, Bern, 1881.

[2]) Wir ziehen solche Gesammtligatur des Fusses einer Ligatur der a. iliaca vor, weil letztere, namentlich bei länger dauernden Versuchen ungenügend ist.

[3]) Um ein Ausfliessen der Flüssigkeit zu verhindern, machen wir den Einstich in die Plantarfläche des Fusses, schieben die

Nach einer Stunde dieselbe Dosis.

Eine halbe Stunde später wird das Thier sehr matt, lässt sich auf den Rücken legen, endlich zeigt es selbst auf stärkste sensible Reize keine Spur von Bewegung in den vergifteten Theilen. In jenen Muskeln aber, wo das Gift nicht hingekommen ist, macht es dagegen stets selbst auf leiseste Reize noch gute Reflexbewegungen. Nach einer weitern halben Stunde wird das Thier getödtet und der Ischiadicus des rechten Beines präparirt und hoch oben gereizt: selbst bei stärkstem Strom zucken nur die giftfrei gebliebenen Muskeln. Die vergifteten Muskeln zucken selbst bei directer Reizung ziemlich schlecht. —

Aus diesem und ähnlichen Versuchen geht also die Wirkung des Wismuthammonium auf die *Skeletmuskeln* deutlich hervor.

Eine andere Wirkung zeigt sich am *Herzen*. Es tritt auch hier die für andere Muskelgifte charakteristische Peristaltik des Herzens nach einiger Zeit auf.

Nach den schönen Untersuchungen von *Engelmann*[1]) geschieht die Leitung der Erregung in der Herzkammer nicht auf nervösem Wege, sondern wird dieselbe von Muskelzelle zu Muskelzelle übertragen. Normal muss diese Leitungsgeschwindigkeit offenbar eine erhebliche Grösse erreichen, wenn ja die Herzkammer in allen ihren Punkten gleichzeitig sich contrahiren soll.

Es leuchtet aber ein, dass durch muskellähmende Gifte auch die Leitungsgeschwindigkeit erheblich herabgesetzt wird und so muss es kommen, dass die den Herzganglien zunächstliegende Kammerbasis bereits in Contraction ist, wenn die Spitze noch ruhig bleibt und dass hernach die Spitze sich erst contrahirt, wenn die

---

Nadel der Spritze über das Fussgelenk hinauf und injiciren dann. Durch die beim Frosch normale Dorsalflexion des Fusses wird ein Ausfliessen ganz gut verhindert.

[1]) Vgl. *W. Neumann*, Dissertation, Bern 1883.

[2]) *Engelmann*, Pflüger's Archiv f. Physiol. XI. 465—481. 1875.

Basis schon wieder erschlafft ist. An den Herzen der mit Wismuthammonium vergifteten Frösche sahen wir sehr oft solche Peristaltik.

Zur Controlle über die Wirkung der Ammoniumcomponente haben wir weiterhin noch Versuche mit Ammoniaksalzen (Chlorammonium und schwefelsaures Ammonium) angestellt, aber wir hatten auch hier sowohl am Herzen als an den Skelettmuskeln Lähmungen wahrgenommen und sind wir desshalb zu Versuchen mit Wismuthnatron-Doppelsalzen übergegangen.

II. Versuche mit Wismuthnatron.

Die Versuchsmethoden sind genau dieselben wie bei den Wismuthammoniumsalzen; aber auch die Resultate sind in manchen Punkten übereinstimmend.

Am *Herzen* zeigte sich auch hier die bereits beschriebene Peristaltik.

Versuch: Rana esculenta.

Herz blosgelegt. 68 Schläge per Minute.

0,02 Wismuthnatron in den rechten Oberschenkel injicirt.

Nach 10 Minuten keine Aenderung. Dieselbe Dosis wiederholt. Die Contractionen werden seltener, 52 Schläge pro Minute, und unvollkommener. Nach weitern 15 Minuten gleiche Dosis. Das Herz beginnt peristaltisch zu schlagen. Nach einer halben Stunde hat die Peristaltik noch zugenommen und schlägt jetzt die Kammer nur halb so oft wie die Vorhöfe.

In den *quergestreiften Muskeln* bewirkt das Wismuthnatron in kleinen Dosen oder zu Beginn der Wirkung grösserer Dosen eigenthümliche, fibrilläre Zuckungen, die ihren Ursprung sicher, wie wohl allgemein alle solche Erregungen, in der Peripherie haben; denn diese Zuckungen bleiben bestehen oder werden nicht wesentlich schwä-

cher, wenn die zugehörigen motorischen Nerven durchschnitten werden, treten selbst bei schwächsten Reizungen der peripheren Nerven in sehr erhöhtem Masse auf und überdauern sogar solche Reizungen um eine erhebliche Zeit.

In grössern Dosen werden die in ihrer Erregbarkeit zuerst so stark gesteigerten Nervenenden gelähmt. Die Frösche werden vollständig matt und reactionslos, zeigen aber noch deutliche Reflexbewegungen, wenn durch vorgängige Ligatur dem Centralnervensystem noch gut erregbare Muskelgruppen als Zeiger übrig geblieben sind. Ein Beispiel möge folgen:

Versuch: Rana esculenta.

3, 3. 15, 3. 30, 4. 30 Uhr je 0,02 Wismuthnatron.

Der Frosch liegt matt da und reagirt auf sensible Reize nur noch mit dem ligirten Fuss.

Ischiadicus präparirt und gereizt: soweit die Circulation vorhanden, reagiren die Muskeln nicht, wohl aber gibt es noch kräftige Zuckungen jenseits der Ligatur. Werden die vergifteten Muskeln mit einzelnen Inductionsstössen direct gereizt, so zeigen sie eine merkwürdig träge, veratrinisirten Muskeln vollständig ähnliche Zuckung; doch muss eine genaue graphische Untersuchung hierüber weitern Aufschluss geben.

Endlich sehen wir denn auch hier zu einer Zeit, wo das Herz noch ganz gut schlägt, eine merkwürdige Differenz in dem Verhalten verschiedener Muskeln, denn wie eben Fräulein *Neumann* für eine Reihe anderer Gifte gefunden, so zeigt sich auch hier, dass z. B. der rectus femoris wesentlich früher gelähmt ist, als die Bicepsgruppe und dass die Peronæi kaum mehr reagiren zu einer Zeit, wo die Gastrocnemii noch recht gut zucken. Doch sei

über diese Verhältnisse auf die ebenfalls aus dem Laboratorium von Prof. *Luchsinger* hervorgegangene Dissertation von Frl. *Neumann* verwiesen.

Ganz so wie die quergestreiften Muskeln und ihre Nervenenden schliesslich gelähmt werden, so zeigt sich auch ziemlich früh eine deutliche Lähmung der coloratorischen Nerven und der Chromatophoren, denn die Thiere werden bei partieller Vergiftung überall da, wo das Gift hinzugelangen kann, dunkel.

B. Versuche an Kaninchen.

Nach einem im Laboratorium von Prof. *Luchsinger* oft geübten Modus unterscheiden auch wir zwischen rascher und langsamer Vergiftung, denn das Resultat wird auch hier entsprechend der Geschwindigkeit der Vergiftung ein sehr verschiedenes sein. Ebenso haben wir auch hier stets besonders beobachtet die Wirkung des Natron- und des Ammoniakdoppelsalzes; doch sehen wir hier, namentlich bei chronischer Vergiftung, alle Differenzen verschwinden, offenbar weil ja die von der Ammoniakcomponente herrührende Wirkung nur ziemlich flüchtiger Natur ist. Um darüber wenigstens einige Gewissheit zu haben, spritzten wir einem Hund 0,15 Salmiak subcutan ein. Es zeigte sich bald darauf Salivation und etwas beschleunigte Athmung. Nach zehn Minuten waren auch diese Wirkungen völlig vorbei.

I. Acute Vergiftung.

Bei rascher Vergiftung sterben die Kaninchen, durch beide Salze, an Herztod; denn wird auf einmal eine erhebliche Dosis dieser Agentien in das subcutane Bindegewebe gespritzt, so sterben die Thiere nach verhältnissmässig kurzer Zeit unter heftigen Convulsionen. Eröffnen wir aber mitten in solcher Erregung den Thorax, so sehen

wir das Herz stillgestellt und macht dasselbe auf mechanische Reizung höchstens noch eine Serie ungeordneter, wühlender Zuckungen. Als Beispiel möge ein Versuch dienen.

Versuch: Kleines Kaninchen.

0,08 Wismuthnatron subcutan injicirt.

Nach 15 Minuten läuft das Thier etwas matt herum, schleppt die Hinterbeine etwas nach und ist die Athmung bedeutend vertieft. In den nächsten 5 Minuten nimmt diese Dyspnœ immer mehr und mehr zu und es erfolgt endlich ein heftiger Krampfanfall. Das Herz wird blosgelegt, es ist stillgestellt zu einer Zeit, wo das Thier noch schnappende Bewegungen mit den Kiefern macht.

Die Zunahme der Frequenz und der Tiefe der Respiration war offenbar in diesem Versuche abhängig von der beginnenden Herzschwäche; diese war eben nur ein Vorläufer der hier als Todesursache wirkenden Herzlähmung.

Gründe für die Herzlähmung können zweierlei sein, entweder Lähmung der Herzganglien oder des Herzmuskels. Letzteres ist aus Analogie zu den Versuchen am Frosche das weitaus Wahrscheinlichere.

II. Subacute Vergiftung.

Eine andere Reihe von Kaninchen wurde subacut vergiftet und zwar mit citronensaurem Wismuthnatron.

Hier ist der Tod im Wesentlichen ebenfalls noch Folge von Herzlähmung. Daneben entwickeln sich aber auch schon Erscheinungen in andern Organen: es zeigt sich diarrhoischer Stuhl und bei der Section erscheint der Magen und der obere Theil des Darmes stark hyperämisch. Endlich waren in solchen Fällen öfters kurz vor dem Tode oder auch kurz nach demselben fibrilläre Zuckungen in leicht beweglichen Theilen, in den Gesichtsmuskeln und in der Hand wahrzunehmen und blieben solche auch nach der Durchschneidung der motorischen Nerven bestehen. Zur Erklärung dieser letztern Erscheinungen würden wir

ohne Bedenken an die auch schon von *Luchsinger* und *Marti*[1]) nach Vergiftung mit Wolfram und Mangan kurz vor dem Tode beobachteten Zuckungen denken und mit diesen diese Zuckungen gleich dem gewöhnlichen Sehnenhüpfen Sterbender in eine Parallele zu den vor Kurzem von *Sigmund Mayer* beschriebenen postanæmischnn Zuckungen setzen, wenn wir nicht solche fibrilläre Zuckungen bei andern Thieren, beim Hund z. B. lange vor jeder Circulationsstörung wahrgenommen hätten. So aber werden wir auch diese fibrillären Zuckungen der Warmblüter, übereinstimmend mit den am Frosch durch Wismuthnatron hervorgebrachten fibrillären Zuckungen als durch Wismuth direct hervorgerufene Reizungen der motorischen. peripheren Nervenenden betrachten.

Versuch: Kleines Kaninchen.

3 mal stündlich hintereinander 0,05 Wismuthnatron.

Nach der zweiten Stunde dünner Stuhl. Bald nach der dritten Injection starker Opisthotonus. Tracheotomie, künstliche Respiration. Herz blosgelegt, schlägt in Gruppen, indem die Pulse oft kleine Pausen machen; in solchen treten Kämpfe auf und es erfolgt endlich in einem solchen Anfall der Tod. Demselben gehen fibrillâre Zuckungen in den Gesichtsmuskeln und der Hand voraus und bleiben diese bestehen, auch wenn der n. facialis, respective der pl. brachialis durchschnitten werden.

Bei der Section zeigt sich der Magen stark hyperämisch, ebenso der Darm in seinem obern Abschnitt. An einer Injectionsstelle ist sulziges Oedem vorhanden.

III. Chronische Vergiftung.

Hier zeigt sich ein zunehmender Verfall der quergestreiften Sceletmuskulatur. Als erstes Symptom fiel uns auf wie unbehülflich die Thiere sich benehmen bei dem Versuche, mit den Vorderbeinen sich zu putzen, denn sie

[1]) Vgl. die Dissertation von Hrn. *Marti*, Bern 1883.

waren zu kraftlos um genügend Gleichgewicht zu halten wenn die Vorderbeine sich der Schnauze nähern wollten und es fielen dieselben kraftlos mitten in der angestrengten Bewegung wieder herunter. Hernach zeigten die Thiere immer mehr zunehmende Schwäche, sie konnten sich nicht mehr ordentlich fortbewegen, versagten namentlich die Hinterbeine und endlich blieben sie auf dem Boden liegen in irgend einer ihnen gerade zugemutheten Lage, zeigten aber zu solcher Zeit immer noch eine recht deutliche Sensibilität. Schliesslich hören die Thiere auf zu athmen, schlägt aber das Herz in solchen Fällen noch ganz gut. Reizen wir die Muskelnerven, so sind diese äusserst schwer reizbar und zeigen die Muskeln nur bei stärkster Reizung noch schwache Contractionen. So dürfte denn der Tod in solchen Fällen von einer Lähmung der Skeletmuskeln und besonders der Athemmuskeln abhängen. Nach dem Tode zeigt sich auffallend rasche Starre der Skeletmuskeln, sowie auch des linken Ventrikels.

In allen chronisch verlaufenden Fällen sinkt die Temperatur ganz erheblich, sie kann bis auf 34° heruntergehen. Bei der Section zeigt sich der Magen stets stark hyperämisch und präsentiren sich zahlreiche Ecchymosen im Dünndarm.

Versuch: Mittelgrosses Kaninchen.

Erster Tag: Um 3 und 5 Uhr je 0,02 Wismuthnatron subcutan injicirt.

Zweiter Tag: Um 9, 2, 4 und 6 Uhr dieselbe Dosis.

Dritter Tag: Um 9, 11 und 2 Uhr dieselbe Dosis.

Um 4 Uhr des dritten Tages liegt das Thier bewegungslos da, versucht davonzugehen, hat aber nicht die Kraft dazu. Die Sensibilität ist gut. Das Thier hört

während der sofort vorgenommenen Tracheotomie auf zu athmen. Künstliche Respiration. Herz blosgelegt, schlägt noch ziemlich gut, aber keine Blutungen, Carotis leer. Reizung des Ischiadicus absolut erfolglos. Directe Reizung der Muskeln: Peronæus scheint zu Beginn sichtlich besser als Gastrocnemius; bald darauf stirbt er aber doch rascher ab als der Wadenmuskel, ist aber auch längere Zeit nach dem Tode der weissen Unterschenkelmuskeln der rothe Soleus noch reizbar. Am Arm reagirt die Tricepsgruppe fast nicht, der Brachialis recht deutlich. Sehr rasch starke Starre der Skeletmuskeln und auch der linken Herzkammer, die auf ein Minimum contrahirt ist.

Peristaltik fast keine wahrnehmbar.

Im Harn Wismuth. Cardiatheil des Magens stark hyperämisch; zahlreiche Ecchymosen im Dünndarm.

Im vorhergehenden Versuch hatte sich jedenfalls ein erheblicher Verfall der Circulation gezeigt und liegt es in Anbetracht der starken Hyperæmie und der Ecchymosen im Darm nahe auch hier an eine specifische Lähmung der Gefässe des Darmtractus zu denken, ganz wie schon früher *Bœhm* und *Unterberger* für Arsen, in jüngster Zeit *Luchsinger* und *Marti* für Wolfram und Mangan die durch alle diese Mittel hervorgerufene starke Hyperæmie des Darmes als Ursache eines niedrigen Blutdruckes erkannt hatten.

In weitern Versuchen wurde desshalb auch auf den Blutdruck geachtet.

Versuch: Mittelgrosses Kaninchen.

Erster Tag: 3 und 5 Uhr je 0.02 Wismuthnatron.

Zweiter Tag: 11 Uhr dieselbe Dosis.

Um 4 Uhr kann das Thier kaum mehr gehen und ist die Temperatur auf 35,8° gesunken. Tracheotomie, hört

auf spontan zu athmen, künstliche Respiration, Carotis blosgelegt und mit dem Manometer verbunden. Der Blutdruck zeigt 80 mm Quecksilber. Ischiadicus präparirt: die Reizung des centralen Endes gibt kaum merkliche Drucksteigerung. Dann wird durch $4^1/_2$ Minuten die Athmung suspendirt, der Druck sinkt continuirlich bis auf 41 mm und zeigt sich dabei niemals irgend eine Spur von Steigerung. Ebensowenig zeigen sich während dieser Zeit dyspnoische Muskelkrämpfe, denn selbst bei directer Reizung der motorischen Nerven mit stärksten Strömen waren die Muskeln absolut reactionslos und zuckten nur bei direkter Erregung. Es war also hier die sonst bei solchen Versuchen empfohlene Curarisirung nicht nöthig. Während des Versuches, den Splanchnicus zu präpariren, stirbt das Thier.

Versuch: Mittelgrosses Kaninchen.

Erster Tag: 3 und 5 Uhr je 0,02 Wismuthnatron.

Zweiter Tag: 11 Uhr dieselbe Dosis.

Um $4^1/_2$ Uhr lässt sich das Thier auf den Rücken legen und sieht matt aus. Tracheotomie. Periphere Reizung des Ischiadicus gibt bei mässigerem Strom Beugung, bei stärkerem Streckung. Da also hier das curareartige Stadium noch nicht eingetreten, so wird das Thier schwach curarisirt. Der Druck in der Aorta beträgt 85 mm Quecksilber. Sensible Reizung: der Druck steigt um circa 10 mm Nun wird der Splanchnicus vom Rücken her präparirt; mittlerweise ist der Druck bis 52 mm gesunken. Reizung des Splanchnicus mit starkem Strom: Druck steigt bis 57 mm und sinkt hernach bis 48 mm. Erstickung des Thieres während 2 Minuten: Der Druck steigt um 15 mm. Hernach Respiration wieder eingeleitet: der Druck sinkt wieder um 15 mm. Brustaorta einige Male hintereinander

zugeklemmt: Druck steigt jedesmal bis 120 und 130 mm. Mit dem Loslassen der Klemme sinkt der Druck bis unter den ursprünglichen Werth, bis circa 30 mm, steigt dann bis 50 mm und sinkt dann erst wieder auf den ursprünglichen Werth ab.

Ganz ähnlich wie die Versuche mit Wismuthnatron fielen die Versuche mit Wismuthammonium aus.

Versuch: Mittelgrosses Kaninchen.

Erster Tag: Abends 6 Uhr 0,05 Wismuthammonium.
Zweiter Tag: 9, $10^1/_2$, 12, 1, 2, 3, $4^1/_2$ Uhr dieselbe Dosis.

Abends 6 Uhr ist dem Thier noch nichts anzusehen. Die Injectionen werden ausgesetzt. Gegen Abend des dritten Tages ist erhebliche Diarrhoe und Mangel an Fresslust vorhanden. Am Morgen des vierten Tages ist die Diarrhoe bedeutend stärker, das Thier zittert, die Temperatur ist auf 35° gesunken.

Tracheotomie. Blutdruck in der Carotis: 42 mm. Künstliche Respiration. Splanchnicus präparirt. Mittlerweile ist der Druck auf 29 mm gesunken und steigt selbst bei stärkster Reizung des Splanchnicus absolut nicht. Bei Suspension der Athmung sinkt der Druck noch mehr ohne je eine Spur von Steigerung zu zeigen; beim Zuklemmen der Aorta hebt er sich dagegen wieder bis 60 mm. Hernach wird der Ischiadicus gereizt, es gibt keine Zuckungen; bei directer Reizung ergibt die Peronæusgruppe nichts, dagegen zuckt der Gastrocnemius noch recht gut. Am Vorderbein sind die Extensoren der Hand und ebenso der Brachialis abgestorben, während die Flexoren der Hand und die Tricepsgruppe noch erregbar sind.

Aus diesen Versuchen am Kaninchen ergibt sich also wohl zweifellos Folgendes:

Erstens eine erhebliche Schwächung der quergestreif-

en Muskulatur. An den Skeletmuskeln bemerken wir auch hier wie beim Frosch eine merkwürdige Reihenfolge der Schädigungen.[1]) Aehnlich wie die Skeletmuskeln wird wohl voraussichtlich auch das Herz afficirt und zeugen dafür namentlich die Fälle acutester Vergiftung, die ja mit einer Lähmung des Herzens endigen. Auch in den chronischen Versuchen dürfte ein gewisser Antheil an dem niedrigen Blutdruck aus einer Schwächung des Herzmuskels abzuleiten sein. Auf solche Schwächung des Herzens dürfte die hier so ganz abnorme Wirkung der Erstickung zurückzuführen sein, denn wir sahen ja hier überraschender Weise, in den vorgeschrittenen Fällen wenigstens, niemals wie sonst normal Blutdrucksteigerung eintreten, sondern beobachteten ausschliesslich ein continuirliches Absinken des Druckes.

Zweitens aber spielt hier, bei den chronischen Vergiftungen wenigstens, sicher eine erhebliche Rolle die toxische Veränderung des Darmtractus, denn je mehr Zeit das Gift zu seiner Wirkung hat, umsomehr bildet sich ein Reizzustand des Darmes aus, der während des Lebens in starken Diarrhoeen sich kundgibt und bei der Section in entzündlichen und stark hyperämischen Zuständen des Darmes sich demonstrirt. In diesen starken Hyperämien des Darmes liegt wohl die völlige Unwirksamkeit oder die in andern Fällen doch sehr geringe Wirksamkeit der Splanchnicusreizung. Das Wismuth wird sicherlich von den Darmdrüsen ausgeschieden, denn wird der Dünndarminhalt eines Kaninchens verascht, so ist Wismuth darin leicht nachzuweisen und zeigt sich die Anwesenheit desselben ohne weitere Untersuchung deutlich genug an

[1]) Vergl. übrigens auch darüber *W. Neumann*, Dissertation, Bern, 1883.

der durch Schwefelwismuth erzeugten charakteristischen Schwarzfärbung des Dickdarminhaltes. Im Momente der Ausscheidung scheint das Wismuth dann aber eine erhebliche, entzündliche Reizung zu verursachen. Es ist dem entsprechend die Hyperämie des Darmes wohl nur ein secundärer Process.

Ob ausser dieser deutlich nachgewiesenen, peripheren Lähmung der Darmgefässe auch noch andere, centrale Lähmungen des Gefässapparates vorkommen, ist nicht gerade leicht zu bestimmen; in unserm Falle aber äusserst unwahrscheinlich, da die Thiere auch sonst noch bis gegen Ende gute Sensibilität bekunden. Gehen schliesslich auch sensible Reizungen am Manometer spurlos vorüber, so könnte dies doch nur daran liegen, dass eben jetzt entsprechend der Verengung vieler Gefässgebiete einfach mehr Blut in die vollständig gelähmten und so äusserst geräumigen Darmgefässe sich verliert, also trotz solcher Gefässverengung der allgemeine Blutdruck eben nicht mehr merklich zu steigen braucht. Es kann auch der Misserfolg der Erstickung, wie schon hervorgehoben, wohl kaum ohne Weiteres für eine Lähmung der Gefässcentren sprechen.

Drittens zeigen sich bei den chronisch vergifteten Wismuthkaninchen alle Zeichen eines nephritischen Processes, denn verschiedentlich fanden wir Eiweiss im Harn und beobachteten die Epithelien der Niere als in beginnender parenchymatöser Entzündung begriffen. Wir können hierin die speciellen, gerade auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen von Hrn. Prof. *Langhans* nur bestätigen. Dadurch tritt denn auch das Wismuth in den Kreis jener, wie es scheint, ziemlich grossen Klasse von Metallen, die, wie Eisen, Nickel, Cobalt, Mangan, Quecksilber, nach dem Ausdruck von *Kobert* eine „Metallniere“ erzeugen.

Viertens ist bei diesen Versuchen beständig ein Sinken

der Temperatur beobachtet worden. Dasselbe dürfte am einfachsten mit der grossen Schwäche der gesammten quergestreiften Muskulatur zusammenhängen und ist ja dieselbe sicherlich der Hauptherd der thierischen Wärme.

Fünftens haben wir keinen Grund, hier directe Einflüsse des Wismuthes auf das Centralnervensystem anzunehmen, denn der schliesslich so matte Zustand des Thieres ist hinlänglich aus der grossen Muskelschwäche zu erklären und sehen wir stets bis zum Tode des Thieres noch recht deutliche Zeichen von wohlerhaltener Sensibiltät.

C. Versuche an Katzen.

Auch hier zeigen Wismuthnatron und Wismuthammonium so ziemlich den gleichen Befund.

Da ganz acute Vergiftungen eigentlich nur ein geringes Interesse darbieten, so haben wir hier darauf verzichtet.

In den chronischen Vergiftungen, die wir anstellten, traten die *Erscheinungen des Magens und Darms* in erster Reihe auf. Sehr oft erfolgte schon nach subcutanen Injectionen geringer Mengen der Wismuthsalze Erbrechen und stellte sich bald darauf eine zusehends zunehmende, schliesslich sehr ausgiebige Diarrhoe und Appetitlosigkeit ein. Bei der Section zeigte sich regelmässig dementsprechend eine erhebliche Hyperämie des Magens und noch mehr des ganzen Darms. Entsprechend dieser starken toxischen Gastro-enteritis entwickeln sich auch noch andere Symptome; der Blutdruck nahm zusehends ab bis auf 60 bis 40 mm Quecksilber, offenbar weil das Blut in dem stark hyperämischen Darm sich anstaute und kann wohl der Tod oft eine einfache Folge dieses schliesslich äusserst erniedrigten Blutdruckes sein. Dass in der That daran wesentlich die Gefässe des Darmes, nicht aber das Herz

schuld ist, dürfte wohl am besten daraus hervorgehen, dass selbst stärkste Reizungen des Splanchnicus nicht im Stande sind, den gesunkenen Blutdruck zu heben, dass dagegen das Herz oft noch lange nach dem Tode des Thieres unter Beihülfe künstlicher Respiration ziemlich kräftig zu schlagen vermag und auf einfaches Klemmen der Aorta der Druck sich rasch wieder um das Doppelte und Dreifache hebt.

In dem Darminhalt, ja selbst im Mageninhalt fanden sich oft genug braune Verfärbungen; es gelang leicht, dieselben durch Behandlung mit Salpetersäure, hernach durch Zusatz von Schwefelammonium, als Schwefelwismuth nachzuweisen.[1]) Von dem Magen und Darm wird also das subcutan injicirte Wismuth ausgeschieden und werden dadurch diese intensiven Entzündunergsscheinungen des ganzen Tractes hervorgerufen.[2])

Neben diesen gastrischen Folgeerscheinungen zeigt das Wismuth dann aber auch einen deutlichen Einfluss auf die *quergestreifte Musculatur*; dies geht wohl am besten aus dem eigenthümlichen Einsinken der Kreuzgegend und dem sich daraus entwickelnden, hyänenartigen Gange hervor. Diesem schliesst sich bald noch ein weiteres Stadium an, indem die Hinterbeine gelähmt sind und bei Gehversuchen von dem Thiere einfach nachgeschleppt werden.

Am Centralnervensystem ist keine Veränderung zu

---

[1]) Bei Kaninchen besass nur der Dickdarm diesen schwärzlichen Inhalt. Da sich bei der Katze auch schon im Dünndarm Ablagerungen von Schwefelwismuth finden, so würde auch dies auf eine intensivere Fäulniss im Darm des Fleischfressers schliessen lassen.

[2]) Nach Abschluss der Versuche wurde in einigen Fällen auch die Galle auf Wismuth untersucht, darin stets erhebliche Mengen gefunden. *Luchsinger.*

constatiren, die man als eine direkte Wismuthwirkung anzusehen gezwungen wäre. Die grosse Mattigkeit des Thieres wird eben zum grossen Theil mit der immer mehr und mehr zunehmenden Hyperämie des Darmes und der consecutiven Anæmie des Gehirnes zusammenhängen, wird weiter bis zu einem gewissen Theil auch auf die Affection der quergestreiften Muskeln zu beziehen sein.

Bei einigen Thieren war gegen Ende starke Salivation, bei andern starke Schweisssekretion zu beobachten. Die Ursachen sind jedenfalls central, denn die Schweisssekretion blieb aus in jenem Bein, dessen Schweissnerv (Ischiadicus) durchschnitten war. Aber auch diese Erregung der Secretionscentren dürfte wohl weniger auf directe Wismuthwirkung zu beziehen sein, als wohl viel eher auf einen dyspnoischen, durch den Verfall der Circulation eingeleiteten Zustand des Thieres; wenigstens trat ziemlich gleichzeitig auch dyspnoische Athmung ein[1]). Aber auch Kolikschmerzen wären hier als eine Ursache dieser starken Secretionen zu vermuthen.

Auch hier sank die Temperatur der Thiere, übereinstimmend mit den Ergebnissen der Kaninchenversuche, sehr erheblich.

[Endlich sei noch auf eine eigenthümliche Beschaffenheit der normalen Katzenniere hingewiesen; denn diese sieht makro- und mikroscopisch so kolossal verfettet aus, dass man leicht versucht sein könnte, hier an intensive pathologische Erscheinungen zu denken. Vergl. *Frank*, Anatomie der Haussäugethiere.]

[1]) Es dürfte wohl nahe liegen, die Speichelsekretion, wie solche nach Eingabe anderer Metalle eintritt, oft genug ebenfalls als einfach dyspnoische zu deuten, wenigstens vermisst man bei derartigen Angaben in der Regel eine nähere Analyse der Erscheinungen. Vergl. z. B. über Quecksilber: *von Mering*, Archiv für Pathologie und Pharmakologie, XIII. Band, 1881, pag. 86.

Zur Erläuterung mögen einige Beispiele aus unsern Protokollen folgen.

Versuch: Katze.

Erster Tag. $3\frac{1}{2}$, $4\frac{1}{2}$, $5\frac{1}{2}$ und $6\frac{1}{2}$ Uhr je 0,05 Wismuthammonium subcutan injicirt.

Zweiter Tag: Das Thier ist sehr ruhig, frisst nicht. $9\frac{1}{2}$ und $11\frac{1}{2}$ Uhr dieselbe Dosis.

Um 10 Uhr hat sich das Thier erbrochen, es zeigt Hyänengang, verkriecht sich und bricht unter starkem Würgen mehrmals gelben Brei. Am dritten Tag Morgens sieht das Thier sehr matt aus und wird aufgebunden. Tracheotomie, künstliche Respiration. Blutdruck in der Carotis 85 mm. Thier schwach curarisirt, N. splanchnicus präparirt; mittlerweile ist Blutdruck auf 70 mm gesunken. Splanchnicusreizung mit stärksten Strömen ergibt keine Blutdrucksteigerung, dagegen erzielt die sensible Reizung eine solche von 15 mm. Nun wird die Respiration unterbrochen und sinkt der Druck ohne irgend welche intermittirende Steigerung continuirlich, ab bis 30—40 mm, hebt sich aber wieder bei Wiederbeginn der künstlichen Athmung. Endlich wird die Aorta comprimirt und der Druck steigt von circa 50 mm auf 135 mm.

Bei der Section zeigt sich eine bedeutende Hyperämie des Dick- und Dünndarmes. Der Misserfolg der Splanchnicusreizung und der ziemlich niedrige Blutdruck dürften damit zusammenhängen.

Sicher ist hier ausser der peripheren Lähmung der Darmgefässe wohl nicht weiter an Lähmung der Gefässcentren zu denken, denn wir sehen ja doch, dass sensible Reizungen noch recht guten Erfolg zeigen zu einer Zeit, wo directe Splanchnicusreizung keine Spur von Drucksteigerung mehr gibt und ist auch hier der Misserfolg der

Erstickung, wie schon beim Kaninchen ausgeführt, aus Herzschwäche genügend zu erklären. Es wird eben das mit Wismuth vergiftete Herz Dyspnoe viel weniger leicht ertragen, als das normale [1]).

Versuch: Kleine Katze.

Erster Tag: 9 1/2, 11 1/2, 3, 5 und 7 Uhr je 0,007 Wismuthnatron subcutan injicirt.

Zweiter Tag: 11, 3, 4 1/2, 6 1/2 Uhr je dieselbe Dosis.

Dritter Tag: 10, 12 und 3 Uhr ebenso.

Die hintern Extremitäten werden nachgezogen, erhebliche Dyspnoe, sehr starkes Schwitzen mit Ausnahme des linken Hinterbeins, dessen Ischiadicus durchschnitten. Temperatur 35.5°. Druck in der Carotis 58 mm. Tracheotomie. Künstliche Respiration. Splanchnicus präparirt, das Thier stirbt, der Druck sinkt auf Null; das Herz schlägt noch einige Zeit ziemlich kräftig. Section zeigt ganz zum Unterschied zu andern Thieren weder im Magen noch im Darm irgendwelche Hyperämie [2]).

Versuch: Katze.

Erster Tag: 3, 4, 5, 6 Uhr je 0.07 Wismuthammonium.

Zweiter Tag: Morgens kann das Thier nicht mehr gehen.

Kolossale Dyspnoe, Schaum vor dem Mund. Der Blutdruck zeigt gleichwohl noch 105 mm. Das Thier wird schwach curarisirt. Tracheotomie, künstliche Respiration. Starke sensible Reizung der Haut mit elektrischen Strömen:

---

[1]) Vergl. *Kronecker*, Archiv für (Anatomie und) Physiologie 354. 1881. 354.

[2]) Aus diesem und einem ähnlichen Versuche scheint uns hervorzugehen, dass junge Thiere viel weniger leicht oder sogar gar nicht toxische Veränderungen des Darms erleiden. Es wäre sicherlich nicht ohne Interesse, diese Frage auch an andern Entzündungsreizen näher zu studiren.

Der Druck steigt bis 178 mm, sinkt mit Aufhören der Reizung auf 97 mm. Splanchnicus präparirt, der Druck ist mittlerweile auf 73 mm gesunken. Starke Splanchnicusreizung: Der Druck steigt auf 84 mm, fällt hernach auf 71 mm.

Aortenklemme macht den Druck auf 140 mm steigen. Ebenso steigt derselbe auf sensible Reizung sehr erheblich an. Erstickung: Der Druck steigt am Ende der 7. Viertelsminute um circa 10 mm, sinkt aber hernach wieder erheblich.

Also zeigt die Erstickung sowohl wie die Splanchnicusreizung nur geringe, allerdings noch deutliche drucksteigernde Wirkung, wirkt sensible Reizung aber unvergleichlich besser.

Bei der Section zeigen sich Magen und Darm, besonders das Duodenum stark hyperämisch.

D. Versuche an Hunden.

Nach Allem, was wir schon bisher berichtet, können wir uns über den allgemeinen Theil ziemlich kurz fassen, denn wir finden ein Symptomenbild, das namentlich mit den an der Katze gesehenen Erscheinungen sehr nahe übereinstimmt.

Vor Allem tritt hier wiederum, und zwar in allerintensivster Weise eine starke entzündliche Reizung des ganzen Darmtractes auf. In den meisten Fällen eröffnet sehr bald intensives Erbrechen den Reigen der Erscheinungen und folgt bald darauf Diarrhoe, die schliesslich in den letzten Tagen rein blutig wird. Wenn der Prozess nur einige Zeit zu wirken Gelegenheit hatte, so tritt vollständige Loslösung der Epithelien der Darmzotten ein, starke Hæmorrhagien finden statt, so dass schliesslich der ganze Darm wie mit Blut überzogen ist. Dass unter

solchen Bedingungen der Blutdruck schliesslich erheblich sinkt, wird wohl nicht überraschen und ist denn auch hier ein Verlust des Tonus der Darmgefässe geradezu augenfällig.

Nach Allem, was wir bei Kaninchen und Katzen gesehen, ist die Wahrscheinlichkeit sehr gross, dass auch hier der grosse Gefässnerv des Darmes seine Wirkung auf die Darmgefässe eingebüsst habe. Es sind ja beim Hund diese hyperämischen Erscheinungen des Darmes nur noch viel intensiver als wie wir sie bei Kaninchen und Katzen beobachtet haben. In den wenigen Versuchen, die ich bisher an Hunden anstellen konnte, war ich leider nicht so glücklich, diese Splanchnicusreizungen im richtigen Momente anzustellen und ist mir die Vornahme weiterer Versuche wegen dringender Abreise unmöglich. In einem Versuch starb das sehr heruntergekommene Thier unmittelbar nach der Operation, in einem andern hatten wir, um einige Zeit zu gewinnen, die Splanchnicusreizung zu früh angestellt und gab dieselbe noch einen deutlichen, immerhin geringen Effekt, aber war dem entsprechend auch die Hyperämie des Darmes nur eine geringe.

Endlich ist hier der Ort, noch auf eine weitere Ungunst solcher Versuche hinzuweisen, da solche uns wohl einige Kenntniss zu geben vermag von eigenthümlichen Veränderungen am Herzen durch Wismuth; denn wir sahen in einem dritten Falle endlich das Herz unter einem mässigen Druck gut schlagen, es trat aber sofort ein jähes Absinken des Druckes, eine Lähmung des Herzens ein, kurz nachdem wir noch durch eine mässige sensible Reizung der Haut eine vorübergehende ziemlich starke Blutdrucksteigerung hatten erzielen können.

Bei Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, sieht man oft nach geringen Körperanstrengungen den

Tod eintreten, wir dürfen also hier in dem mit Wismuth geschwächten Herzen eine gute Analogie gefunden haben.

Aehnlich wie auf den Herzmuskel, so wirkt das Wismuth auch hier auf die *Sceletmuskeln* und sind hiebei wohl zwei verschiedene Stadien, ein Erregungs- und ein Lähmungsstadium zu unterscheiden. Im erstern zeigen sich, deutlich an die Wismuthnatron-Frösche erinnernd, starke fibrilläre Zuckungen in verschiedenen Muskeln und zwar am deutlichsten in den Temporales und Masseteren. Man bemerkt starke, ungeordnete Contractionen einzelner Bündel, die rasch hintereinander regellos auftauchen und wieder verschwinden und die bei einiger Intensität ein weithin hörbares Zähneklappern verursachen.

Ueber den Ort der Erregung dieser fibrillären Zuckungen können wir uns für die Kaumuskeln nicht weiter unterrichten, da doch darüber einzig eine Durchschneidung aller Kaunerven hätte Aufschluss geben können, eine solche Operation aber uns viel zu eingreifend erschien.

Dass wir das von *Harnack* zur Unterscheidung von centralen und peripheren Erregungen empfohlene Chloroform nicht anwandten, wird nach den Ausführungen von Prof. *Luchsinger* (Valentin's Festschrift) begreiflich sein. Berücksichtigen wir dagegen die analogen Verhältnisse beim Frosch, so werden wir auch hier viel eher an periphere Erregungen denken und werden wir in solcher Wahrscheinlichkeit weiter noch durch den Umstand unterstützt, dass diese Erregungen in den Muskeln beider Seiten keineswegs gleichzeitig waren; denn namentlich zu Beginn dieser Erscheinungen sehen wir einige Male die Zuckungen bald nur in dem einen, bald nur in dem andern Temporalis auftreten, so dass diese in ihrer Erregung und Ruhe geradezu abzuwechseln schienen. Eine centrale Er-

regung würde aber wohl zweifellos beide Muskeln gleichzeitig treffen. Weitere, ganz sichere Aufschlüsse über den Ort der Erregung dieser fibrillären Zuckungen brachten aber andere Versuche. Im spätern Verlauf der Vergiftung sahen wir öfters ungeordnete, an Sehnenhüpfen erinnernde Zuckungen in verschiedenen Muskeln der Vorder- wie der Hinterbeine. In einem Falle hatten wir also den Ischiadicus durchschnitten: es blieben die Zuckungen noch bestehen und wurde nun der Ischiadicus mit mässigen Strömen gereizt, so kamen mit Aufhören der Reizung diese wilden ungeordneten Zuckungen einzelner Muskelbündel in intensivster Weise und lang andauernd zum Vorschein.

Daraus geht sicher hervor, dass auch beim Hund die Wismuthsalze eine starke Erhöhung der Erregbarkeit, endlich eine Reizung der peripheren motorischen Nervenenden bedingen, welchem Zustande dann später Depression und Lähmung folgt. In der That gehen die Hunde in der letzten Zeit steif und mühsam; werden sie zum Stehen genöthigt, so sinken sie besonders in den Hinterbeinen leicht ein. Es dürfte wohl ein grosser Theil des trägen Aussehens der Thiere auf diese Muskelaffection zu beziehen sein, da dieselben zu solcher Zeit noch grosse Aufmerksamkeit zeigen.

Die Lähmung beschlägt nun die verschiedenen Muskeln in ganz verschiedener Weise. Reizen wir in so spätem Stadium den Ischiadicus mit immer mehr anwachsenden Strömen, so sehen wir stets nur immer mehr und mehr sich steigernde Dorsalflexion des Fusses, niemals zu solcher Zeit Streckung. Reizen wir den Plexus brachialis, so sehen wir in gleicher Weise nie Volarflexion, sondern stets Dorsalflexion der Hand, ein von dem normalen durchaus abweichendes Verhalten. Es dürften wohl offenbar die beim Stehen doch wesentlich in Anspruch

genommenen Streckmuskeln des Hinterbeines, und die Beuger der Hand durch ihre grössere Thätigkeit auch mehr von dem schädigenden Wismuth aufnehmen. Die Annahme, dass lähmende Agentien gereizte Organe stärker befallen, ist aber auch schon anderweitig von Prof. *Luchsinger* vertreten worden[1]). Erst längere Zeit nach dem Tode des Thieres kehrte sich das Verhältniss der Erregbarkeit um, so dass dann auf Reizung des Ischiadicus stets wieder Streckbewegungen eintraten, auf Reizung des Brachialis Beugebewegungen der Hand und starben bald darauf dann die Extensoren des Fusses und der Hand ab, während zu solcher Zeit Gastrocnemius und Flexoren der Hand noch deutlich reizbar waren.

Damit hätten wir auch bei Wismuth ein verschiedenes Verhalten verschiedener Muskeln gegen Gifte dargethan; ein Verhalten, wie solches schon in den Protokollen der Herren *Marti* und *Hess* für andere Muskelgifte ebenfalls dargelegt ist, und wie solches erst neuerdings von Frl. *Neumann* ausführlich für die verschiedensten Gifte dargestellt wird[2]).

Die Temperatur der Hunde sank im Verlauf der Versuche stets um einige Grade, doch nie so tief, wie bei kleineren Thieren.

Die Ausscheidung des Wismuthes geschieht durch den Darm und die Niere; im Harn war wenigstens leicht Wismuth durch einfaches Versetzen mit Schwefelammonium an einer braunen Verfärbung desselben zu erkennen.

---

[1]) Vergl. *Sokoloff:* Physiologische und toxicologische Studien am Herzen. Dissertation, Bern, 1881.

[2]) Vergl. *W. Neumann*, Dissertation, Bern, 1883.

Versuch: Hund.

Erster Tag: $3\,^1/_2$ und $5\,^1/_2$ Uhr je 0.15 Wismuthammonium subcutan injicirt.

In der Nacht erbricht der Hund copiöse Massen.

Zweiter Tag: Morgens kann das Thier nicht mehr gut gehen, liegt beständig am Boden, hat in den Vorderbeinen fibrilläre Zuckungen und zittert mit dem Kopfe, verweigert Nahrung; zeigt grossen Durst, Diarrhoe.

2 und 4 Uhr je 0.05 Wismuthnatron subcutan injicirt.

Dritter Tag: 10 Uhr 0.08 Wismuthnatron subcutan.

Das Thier trinkt viel Wasser, das es bald wieder bricht. Fibrilläre Zuckungen der Gesichtsmuskulatur, lautes Zähneklappern durch mehrere Stunden lang. Um 4 Uhr 0.05 Wismuthnatron subcutan.

Vierter Tag: Die fibrillären Zuckungen sind verschwunden. Das Thier hat in der Nacht geheult, kann nicht mehr stehen. Druck in der Carotis: 85 mm, sinkt nach einiger Beruhigung bis 53 mm. Sensible Reizung: Druck steigt bis 120 mm, um wieder zu sinken. Unmittelbar nach dieser sehr erheblichen Steigerung sinkt der Druck ziemlich jäh ab, erreicht in Kurzem etwa Werthe von 32 mm und stirbt das Thier offenbar an solchem Verfall der Circulation.

Temperatur 35 °.

Section: Magen, Dünn- und Dickdarm sehen hyperämisch aus. Im Harn geringe Mengen Eiweiss und Wismuth.

Versuch: Hund.

Erster Tag: 3 und 6 Uhr je 0.15 Wismuthammonium.

Das Thier bricht viel, ist unruhig, gegen Abend blutige Diarrhöen, trinkt viel Wasser, frisst nicht.

Zweiter Tag: 10, 2 und 5 Uhr je 0.05 Wismuthnatron.

Die Diarrhoeen werden heftiger. Das Thier kann nicht mehr stehen und fällt zusammen. Temperatur 35°. Tracheotomie; stirbt, noch einige schwache Contractionen des Herzens, Carotis leer. Ischiadicus mit stärkstem Strom gereizt ergibt: Beugestellung, hernach lang andauerndes Flimmern; dieser Reizungsversuch wird mehrmals wiederholt. Reizung des andern Ischiadicus: Zuerst schwache Streckung, in spätern Versuchen deutliche Dorsalflexion des Fusses und kehrt erst kurz vor dem Absterben die Streckstellung wieder. Reizung des pl. brachialis macht starke *Dorsal*flexion der Hand.

Section: Magen sehr hyperämisch, Darm voll Blut, kolossale Hyperämie, Epithelialabstossungen.

Herr Prof. *Flesch* hatte die Freundlichkeit, einige Schnitte der gehärteten Präparate anzufertigen und hatte hernach Herr Prof. *Langhans* die Güte, diese Präparate ebenfalls anzusehen. Beiden Herren sei hier unser Dank ausgesprochen.

Der mikroscopische Befund war folgender: Dünndarm; kolossale Hyperämie der Zotten, die an ihren Enden contrahirt und infolge dessen keulenförmig angeschwellt sind. Epitheldesquamation der Zotten; in den Drüsen scheint das Epithel erhalten zu sein; in den Zottenenden ist die Kernfärbung eine schlechte, bräunliche, was auf Wismuth hindeuten mag. Starke Haemorrhagien in den Zotten.

Dickdarm: Sehr starke blutige Infiltration der Mucosa und Muscularis, einzelne Muskelfasern der letztern aufgequollen, stark glänzend. Niere, Austritt von rothen Blutkörperchen hie und da sichtbar, hie und da gelbe Körner, was auf Wismuth könnte schliessen lassen; in

einigen gewundenen Harnkanälchen gelbliche Massen (Wismuth?).

Leber: kolossale Hyperämie.

Herz: normal.

Schlüsse:

Die Wismuthsalze sind also auch für die höhern Organismen ganz intensive Gifte. Um ihre Wirkung zu studiren, ist eben nur nöthig, dass sie in einer leichtlöslichen und Eiweisskörper nicht coagulirenden Form gegeben werden. Die citronensauren Wismuthnatron- und Wismuthammonium-Doppelsalze haben wir als solche günstige Verbindungen erkannt. Ihre Wirkungen betreffen beim Frosch vorzugsweise die quergestreiften Muskeln und deren Nervenenden und sie bewirken zuerst Reizung, dann Lähmung dieser Apparate.

Beim Warmblüter können wir in acutester Vergiftung ebenfalls alle Erscheinungen auf Veränderung der quergestreiften Muskeln zurückführen, je länger aber die Vergiftung dauert, um so mehr stellt sich noch eine Gruppe von Ereignissen ein und pflegen solche bei recht chronischer Vergiftung geradezu die Hauptrolle zu spielen. Diese weitern Erscheinungen beruhen in einer höchst intensiven Gastoenteritis und wird eben solche eng zusammenhängen mit der Aufgabe der Magen- und Darmdrüsen, das schädliche Agens zu entfernen. In geringer Dosis wird es eben als funktioneller Reiz, in grössern Concentrationen aber als ein mächtiger Entzündungsreiz wirken.

Diese mit der Zeit immer mehr und mehr anwachsende Entzündung des Darmes involvirt denn auch ihrerseits wieder weitere Folgeerscheinungen. Ein erhebliches Sinken des Blutdruckes wird die allernächste Consequenz einer solch' kolossalen Hyperämie des Darmes

sein und in der That erfolgt schliesslich der Tod der Thiere als Folge solchen Verfalles der Circulation, zu einer Zeit, wo das Herz selber noch ganz gut schlagen kann, aber es schlägt dann eben vergebens, weil es aus Mangel an Blut leer pumpt.

In den Nieren der Kaninchen hat Herr Prof. *Langhans* entzündliche Veränderungen beobachtet, auch die Nieren der Hunde zeigen solche Veränderungen, aber wie es scheint, in viel geringerem Masse. Dagegen ist der Darm der Kaninchen enorm viel weniger afficirt, als wie der Darm der Fleischfresser. Darm und Nieren scheinen sich in die Aufgabe der Ausscheidung des Giftes zu theilen; es liegt die Vermuthung nahe, dass bei den verschiedenen Thierklassen von beiden Organen sehr verschiedene Antheile der Ausfuhr übernommen werden, daher in einem Falle wesentlich Darm-, im andern aber auch erheblichere Nierenveränderungen. Weitere quantitative Untersuchungen müssten die Probe zu dieser Vermuthung liefern.

Zum Schlusse sei meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Luchsinger*, mein innigster Dank ausgesprochen für die thatkräftige, anregende Unterstützung, die er mir während meinen Studien in seinem Laboratorium zu Theil werden liess.

E. Mory, Arzt.